

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Jc511 U.S. PRO
09/295555
04/21/99

Bescheinigung

#2
13 Jul 99
R. Tallyn

Die Carl Zeiss Jena GmbH in Jena/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Anordnung zur Beleuchtung und/oder Detektion in einem Mikroskop"

am 4. August 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol G 02 B 21/00 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 4. Januar 1999
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Joost

Aktenzeichen: 198 35 072.4

Die Erfindung beschreibt ein Laser Scanning Mikroskop, bestehend aus einer Lasereinheit, einem Scanmittel, einem Mikroskopstativ, einer Detektionseinheit und einer Ansteuer-/Aufnahme-Einheit, wobei die spektralen Eigenschaften der Detektionseinheit über ein, in einen Monochromator integriertes Schaltspiegel-Array frei programmierbar sind. Das Schaltspiegel-Array (1- oder 2-dimensional) kann beispielhaft als ein DMD ausgeführt sein (Digital Mirror Device). Das erfindungsgemäße Laser Scanning Mikroskop erlaubt verschiedene Betriebsmodi. Zum einen kann auf jedem gescannten Pixel (in der Probe) das emittierte Spektrum hochauflöst detektiert werden; zum anderen kann das emittierte Spektrum in eine Anzahl von spektralen Abschnitten zerlegt werden (Zonen auf dem Schaltspiegel-Array) und jeder dieser Abschnitte als ein separater elektronischer Detektionskanal behandelt werden (was z.B. zur Aufnahme von Mehrfach-Fluoreszenzen vorteilhaft ist). Darüber hinaus ist mittels eines weiteren Schaltspiegel-Arrays, das in eine zur Objektebene konjugierte Ebene eingebracht wird, eine frei programmierbare konfokale Blende (Pinhole) realisierbar.

Stand der Technik

Laser Scanning Mikroskope für die Untersuchung von (fluoreszierenden) Proben bestehen heute in der Regel aus einer Detektionseinheit, die die aus dem Präparat emittierte (Fluoreszenz-) Strahlung mittels dichroitischer Teiler- und Filterschichten in eine gewisse Anzahl (i.a. bis zu 4) von Detektionskanälen aufteilt ('Prinzip eines 'Optical Multichannel Analysers, OMA'). Diese Teiler/Filter werden in der Regel in drehbaren Revolverrädern oder linear-verschiebbaren Schiebern gehaltert. Dadurch ist bis zu einem gewissen Grade eine spektrale Anpassung der Kanäle an die spektralen Eigenschaften der Probenstrahlung möglich. Da jedoch in jedem Halter nur eine endliche Anzahl von dielektrischen Teilern und Filtern aufgenommen werden kann und die spektralen Eigenschaften jedes einzelnen Teilers/Filters im Herstellungsprozeß festgelegt werden, ist diese Anordnung in vielen Anwendungsfällen nicht flexibel genug, um an das Probenspektrum optimal angepaßt zu werden (Fig.1).

In US 5587832 ist ein konfokales Mikroskop mit DMD - Spiegelarrays zur Beleuchtung und / oder Detektion beschrieben.

Aufgabe der Erfindung ist ein bezüglich seiner Anregung und/ oder Detektion wesentlich flexibleres Laser- Scanning- Mikroskop.

Erfindung

Die Erfindung beschreibt ein Laser Scanning Mikroskop mit einer Detektionseinheit, deren spektrale Eigenschaften über ein, in einen Monochromator integriertes Schaltspiegel-Array frei programmierbar sind.

Das erfindungsgemäße Laser Scanning Mikroskop bestehend aus einer Lasereinheit, einem Scanmittel, einem Mikroskopstativ, einer Detektionseinheit und einer Ansteuer-/Aufnahme-Einheit. Die (Fluoreszenz-) Strahlung, die aus der Probe emittiert wird, kann (im Falle konfokaler Anwendungen) auf ein in einer konjugierten Objektebene positioniertes konfokales Pinhole fokussiert werden. Dieses Pinhole stellt dann gleichzeitig die Eintrittsöffnung eines (Gitter-) Monochromators dar, der durch seine dispersive Wirkung die Probenstrahlung in ihre spektralen Komponenten zerlegt. In der Fokalebene des dispersiven Mediums (Gitters) befindet sich ein mindestens 1-dimensionales Schaltspiegel-Array, auf das das Probenspektrum optisch abgebildet wird (Fig.2).

Das mindestens 1-dimensionales Schaltspiegel-Array besteht aus einer Anzahl individuell ansteuerbarer Schaltspiegel. Während das Scanmittel im wesentlichen auf einem Probenpunkt verweilt, kann nun z.B. sequentiell ein Spiegel nach dem anderen individuell angesteuert (und damit umgeschaltet) werden und so die einzelnen spektralen Komponenten der Probenstrahlung sequentiell, zur Aufnahme des gesamten Spektrums, auf einem geeignet synchronisierten Detektor ausgespiegelt werden.

Alternativ können ganzen spektralen Bändern entsprechende benachbarte Spiegelzonen parallel angesteuert werden, um auf diese Art und Weise gesamte Frequenzbänder gleichzeitig zur Detektion zu bringen (ein Band nach dem anderen oder mehrere Bänder simultan). Im Falle von Fluoreszenzstrahlung können dabei diejenigen Spiegelpixel, die der Anregungsstrahlung entsprechen, vorteilhaft aus dem detektierten Spektrum ausgespart werden.

In einer Variante kann über die Spiegelpixel, die der Anregung entsprechen, vorteilhaft die Anregungsstrahlung in das System eingekoppelt werden (Fig.3a,b). Dadurch wird die Notwendigkeit eines Hauptstrahlteilers (DBS) umgangen und so ein deutlich kompakterer Systemaufbau realisierbar. Zudem durchläuft die Anregungsstrahlung in diesem Falle automatisch das 'Detektions'-Pinhole als 'Beleuchtungs'-Pinhole, was zu einer Verbesserung der Strahlqualität (räumliche Filterung) und damit besseren räumlichen Auflösung des gesamten Mikroskop-Systems führt. Zudem kann durch Oszillation des zur Einspiegelung der Anregungsstrahlung genutzten Spiegels zwischen zwei möglichen Spiegelstellungen die Beleuchtungsintensität quasi-kontinuierlich eingestellt werden, bzw. Scan-Pixel-synchron verändert werden (Shading-Kompensation, Intensitätsmodulation, etc.).

Darüber hinaus ist mittels eines weiteren Schaltspiegel-Arrays, das in eine zur Objektebene konjugierte Ebene eingebracht wird, eine frei programmierbare konfokale Blende (Pinhole) realisierbar (Fig. 4). Dieses Pinhole ist sowohl in Form und Größe (einstellbares konfokales Volumen), als auch in der lateralen Position frei programmierbar, was die Flexibilität des Systems erhöht und für die Justage des optischen System von großem Vorteil ist (Pinhole-Autojustage). Bei 'Mehrkanal'-Anwendungen, kann zudem die Pinholegröße mit dem im Augenblick zur Detektion gebrachten Spektralband synchronisiert werden, um von der Wellenlänge unabhängige optische Schnitte mit dem konfokalen Mikroskop zu realisieren. Zudem kann vorteilhaft auch die Pinholegröße an die Intensität der Fluoreszenzstrahlung angepaßt werden, wenn verschiedene sehr unterschiedlich intensive Fluoreszenzen simultan in der Probe vorhanden sind und detektiert werden sollen.

In einer vorteilhaften Variante kann ein gekrümmtes Gitter eingesetzt werden, was gleichermaßen die Kollimation und die Dispersion der zu detektierenden Strahlung übernimmt und damit in einer kleineren Anzahl optischer Komponenten resultiert (Fig. 5). Damit wird die Baugröße der gesamten erfindungsgemäß Anordnung vorteilhaft verkleinert. Hieraus resultiert vor allem eine höhere optische Stabilität des Detektionssystems.

In einer Variante kann das optische Gitter durch ein Prisma ersetzt werden. Dadurch ist potentiell, insbesondere bei der Detektion unpolarisierten Lichtes, eine Erhöhung der Effizienz des optischen Systems möglich (Fig 6).

In einer Variante kann das erfindungsgemäße spektroskopische System auch an ein bestehendes 'Stand-der-Technik' Laser Scanning Mikroskop angepaßt werden, um die Emissionsstrahlung der mikroskopischen Probe spektral zu charakterisieren. Dies kann insbesondere über eine Faserkopplung der spektrometrischen Einheit an das Laser Scanning Mikroskop erfolgen, wobei die Faser beispielhaft direkt hinter eines der konfokalen Pinholes angebracht werden kann (Fig 7).

• In einer Variante, die die Anregung von Multi-Photonen-Fluoreszenz zum Gegenstand hat, kann aufgrund der 3D-ortsauflösten Anregung vollends auf eine konfokale Blende verzichtet werden (Fig. 8). In diesem Falle kann in der erfindungsgemäßen Anordnung die konfokale Blende in der Monochromator-Eintrittsblendenebene entfallen und das Emissionslicht kann direkt auf das disperse Medium eingestrahlt werden.

• In der Fluoreszenz-Mikroskopie im biomedizinischen Bereich konzentriert sich die Anwendung i.a. auf das Wellenlängenband von ca. 350 bis 800 nm. Die applikativ erforderliche Wellenlängenauflösung liegt im Bereich von ca. 0,5 nm. Schaltspiegel-Arrays sind heute in verschiedensten Ausführungsformen (auch kommerziell) erhältlich (z.B. von Texas Instruments, Inc., Dallas, TX), so z.B. auch in der 'Display-Form' 576 x 864 Pixel². Bei Abbildung des Spektrums längs der 864 Pixel lässt sich damit eine Auflösung von ca. 0,5 nm realisieren. Die individuellen Spiegel lassen, digital angesteuert, sich zwischen zwei hochstabilen Positionen umschalten ($\pm 10^\circ$), wobei der Umschaltprozeß innerhalb von etwa 300 ns abgeschlossen ist. Die reflektierenden Spiegel sind frei und unabhängig voneinander digital programmierbar.

Als disperse Medien in den oben beschriebenen Aufbauten können z.B. Gitter, Prismen oder Kombinationen davon eingesetzt werden. Bei Einsatz dieser Komponenten in einer 'doublepass'-Konfiguration kann die wirksame Dispersion verdoppelt werden und damit vorteilhaft eine besonders kompakten Aufbau des

Laser Scanning Mikroskops realisiert werden. Linienzahl ...; Blazewellenlänge ...; Basiswinkel ...; Material ...).

Grundsätzlich sind alle die hier beschriebenen Anordnungen auch im Transmissions-Modus realisierbar, indem ein Transmissions-Array (LCD-Array; liquid crystal) anstelle des Schaltspiegel-Arrays zur Einsatz kommt (Fig.9).

Ein Linien-scanendes Laser Scanning Mikroskop kann realisiert werden, indem der Laserstrahl auf eine Linie aufgeweitet wird und diese mittels nur eines Scanners (eine Scanachse) über das Objekt geführt wird (Fig.10). Ersetzt man in Abbildung 2 das punktförmige Pinhole durch ein Schlitzpinhole längs des linienförmigen Laserstrahls, den DMD durch ein 2-dimensionales Schaltspiegel-Array und den Detektor durch eine (sensitivity-enhanced) CCD, so kann das System im Line-Scanning Mode betrieben werden. In der einen Dimension des DMD-Arrays wird die gescannte Linie abgebildet, in der anderen Koordinate das Spektrum dieser Objektlinie.

Durch Auswechseln des optischen Gitters oder durch Verschieben und Drehen des Gitters (Monochromatorgröße) kann das Auflösungsvermögen des spektrometrischen Systems an die jeweiligen applikativen Bedürfnisse angepaßt werden.

Beschreibung der Abbildungen:

In Fig. 1 sind schematisch eine Mikroskopeinheit M und ein Scankopf S dargestellt, die eine gemeinsame optische Schnittstelle über eine Zwischenabbildung aufweisen und ein LSM bilden.

Der Scankopf S kann sowohl an den Phototubus eines aufrechten Mikroskopes sowie auch an einen seitlichen Ausgang eines inversen Mikroskopes angesetzt werden.

Es ist ein zwischen Auflichtscan und Durchlichtscan mittels eines schwenkbaren Spiegels 14 umschaltbarer mikroskopischer Strahlengang dargestellt, mit Lichtquelle 1, Beleuchtungsoptik 2, Strahlteiler 3, Objektiv 4, Probentisch 5, Kondensor 6, Lichtquelle 7, Empfängeranordnung 8, einer ersten Tubuslinse 9, einem Beobachtungstrahlengang mit einer zweiten Tubuslinse 10 und einem Okular 11 sowie einem Strahlteiler zur Einkopplung des Scanstrahls dargestellt.

Ein Lasermodul 13.1, 13.2 nimmt die Laser auf und ist über Monomode - Lichtleitfasern 14.1, 14.2 mit der Lasereinkoppeleinheit des Scankopfes S verbunden.

Die Einkopplung der Lichtleitfasern 14.1, 14.2 erfolgt mittels einer verschiebblichen Kollimationsoptik 16 sowie Strahlumlenkelementen 17.1, 17.2.

Mittels eines teildurchlässigen Spiegels 18 wird ein Überwachungsstrahlengang in Richtung einer Monitordiode 19, der, vorteilhaft auf einem nicht dargestellten drehbaren Filterrad Linienfilter 21 sowie Neutralfilter 20 vorgeordnet sind, ausgeblendet.

Die eigentliche Scaneinheit besteht aus Scanningobjektiv 22, X/Y- Scanner 23, Hauptstrahlteiler 24 und einer gemeinsamen Abbildungsoptik 25 für Detektionskanäle 26.1 - 26.4.

Ein Umlenkprisma 27 hinter der Abbildungsoptik 25 spiegelt die vom Objekt 5 kommende Strahlung in Richtung dichroitischer Strahlteiler 28 im konvergenten Strahlengang der Abbildungsoptik 25, denen in Richtung und senkrecht zur optischen Achse verstellbare und in ihrem Durchmesser veränderbare Pinholes 29, individuell für jeden Detektionskanal sowie Emissionsfilter 30 und geeignete Empfängerelemente 31 (PMT) nachgeordnet sind.

Eine Ansteuereinheit/ Rechnereinheit 34 ist vorgesehen, die unter anderem mit dem Tisch 5 und den Scannern 23 verbunden ist und sie ansteuert.

Fig.2 zeigt eine mögliche Ausführungsform des erfindungsgemäßen Laser Scanning Mikroskops bestehend aus einer Lasereinheit L mit nachgeordneten Shutter S, Kollimationsoptik KO , Strahlteiler ST1 zur Auskopplung eines Monitorstrahlengangs MO, einem Strahlteiler ST2 zur Einleitung in ein Scanmittelsc bzw. in Richtung der Detektion, einem Mikroskop analog Fig.1, mit zusätzlicher Detektion DT1 außerhalb des Scanstrahlenganges, wobei Spiegel 12 hier als Strahlteiler ausgebildet ist, einer Detektionseinheit und einer Ansteuer-/Aufnahme-Einheit. Die Strahlung, die aus der Probe emittiert wird, kann (im Falle konfokaler Anwendungen) auf ein in einer konjugierten Objektebene positioniertes konfokales Pinhole PH1 fokussiert werden. Dieses Pinhole PH1 stellt dann gleichzeitig die Eintrittsöffnung eines (beispielhaft 'Gitter-' GT und abbildende Spiegel SP1, SP2) Monochromators dar, der durch seine dispersive Wirkung die Probenstrahlung in ihre spektralen Komponenten zerlegt. In der Fokalebene des dispersiven Mediums (beispielhaft 'Gitter') befindet sich ein mindestens 1-dimensionales Schaltspiegel-Array DMD1 , auf das das Probenspektrum optisch abgebildet wird und dem eine Fokussieroptik FO und ein Detektor DT3 nachgeordnet sind.

Fig.3a,b :

In einer vorteilhaften Ausführung kann über die Spiegelpixel, die der Anregung entsprechen, vorteilhaft die Anregungsstrahlung in das System eingekoppelt werden. Dadurch wird die Notwendigkeit eines Hauptstrahlteilers (DBS) umgangen und so ein deutlich kompakterer Systemaufbau realisierbar. Zudem durchläuft die Anregungsstrahlung in diesem Falle automatisch das 'Detektions'-Pinhole als 'Beleuchtungs'-Pinhole, was zu einer Verbesserung der Strahlqualität (räumliche Filterung) und damit besseren räumlichen Auflösung des gesamten Mikroskop-Systems führt. Zudem kann durch Oszillation des zur Einspiegelung der Anregungsstrahlung genutzten Spiegels zwischen zwei möglichen Spiegelstellungen die Beleuchtungsintensität quasi-kontinuierlich eingestellt werden, bzw. Scan-Pixel-synchron verändert werden (Shading-Kompensation, Intensitätsmodulation, etc.).

In Fig. 3a ist schematisch eine Lichteinkoppelfaser F dargestellt.

Das eingekoppelte Laserlicht gelangt auf ein Gitter GT2, wird spektral zerlegt und auf eine DMD - Anordnung, hier schematisch anhand einer Zeile, die sich entlang der Dispersionsrichtung erstreckt über eine Feldlinse FL1 zur Parallelisierung, reflektiert.

Durch selektive Schaltung einzelner Spiegelemente, anhand Fig. 3b schematisch dargestellt, werden bestimmte Wellenlängen oder Wellenlängenbereiche in der Stellung on in Richtung des Gitters zurückreflektiert, andere gelangen bei der off-Stellung der Spiegel nicht auf das Gitter GT2 zurück und werden beispielsweise ausgeblendet.

Für die auf das Gitter GT2 zurückreflektierten Wellenlängenanteile wird die Dispersion wieder aufgehoben und sie werden, da sie versetzt auf dem Gitter auftreffen, auf ein pinhole PH2 im Eingang des Mikroskopes abgebildet.

Das vom Objekt zurückkehrende Licht gelangt über PH2, GT2, FL1, DMD, eine weitere

Feldlinse FL2 in Richtung einer schematisch dargestellten Detektionseinheit DE.

Es wird am Gitter GT2 in Einzelwellenlängen aufgespalten.

Fig.4:

Mittels eines weiteren Schaltspiegel-Arrays DMD1, das in eine zur Objektebene konjugierte Ebene eingebracht wird, ist anstatt PH1 in Fig.2 eine frei programmierbare konfokale Blende (Pinhole) realisierbar. Dieses Pinhole ist sowohl in Form und Größe (einstellbares konfokales Volumen), als auch in der lateralen Position frei programmierbar, was die Flexibilität des Systems erhöht und für die Justage des optischen System von großem Vorteil ist (Pinhole-Autojustage). Bei 'Mehrkanal'-Anwendungen, kann zudem die Pinholegröße mit dem im Augenblick zur Detektion gebrachten Spektralband synchronisiert werden, um von der Wellenlänge unabhängige optische Schnitte mit dem konfokalen Mikroskop zu realisieren. Zudem kann vorteilhaft auch die Pinholegröße an die Intensität der Fluoreszenzstrahlung angepaßt werden, wenn verschiedene sehr unterschiedlich intensive Fluoreszenzen simultan in der Probe vorhanden sind und detektiert werden sollen.

Fig.5:

In einer Variante kann ein gekrümmtes Gitter GT3 eingesetzt werden, was gleichermaßen die Kollimation und die Dispersion der zu detektierenden Strahlung übernimmt und damit durch Wegfall der abbildenden Spiegel SP1, SP2 in Fig.2 in einer kleineren Anzahl optischer Komponenten resultiert. Damit wird die Baugröße der gesamten erfindungsgemäßen Anordnung vorteilhaft verkleinert. Hieraus resultiert vor allem eine höhere optische Stabilität des Detektionssystems.

Fig.6

Das optische Gitter kann in einer anderen Ausführungsform auch durch ein Prisma P ersetzt werden. Dadurch ist potentiell, insbesondere bei der Detektion unpolarisierten Lichtes, eine Erhöhung der Effizienz des optischen Systems möglich.

Fig.7

zeigt ein 'Stand-der-Technik' Laser Scanning Mikroskop analog Fig.1, hier ohne Bezugszeichen, an das mittels einer weiteren Faser F1 eine mögliche Ausführungsform des erfindungsgemäßen spektroskopische Detektionssystems wie beispielsweise in Fig. 5 beschrieben, aus einem der Detektionsstrahlengänge (26.1 in Fig.1) direkt nach dem Pinhole ausgekoppelt ist, um die Emissionsstrahlung der mikroskopischen Probe spektral zu charakterisieren.

Fig.8

Im Falle der Anregung von Multi-Photonen-Fluoreszenz kann in der erfindungsgemäßen Anordnung die konfokale Blende (PH1 in Fig.2, DMD1 in Fig.4) in der Monochromator-Eintrittsblendenebene entfallen und das Emissionslicht kann direkt auf das disperse Medium eingestrahlt werden, wie anhand der Anordnung mit gekrümmten Spiegel gemäß Fig.5 dargestellt wird.

.Fig.9

zeigt eine weitere Ausführung wie in Fig.2, aber anstatt des DMD nach dem Gitter GT1 mit einem transmittiven ModulatorMT, beispielsweise eines LCD- Arrays, das nur die interessierenden Wellenlängen des dispergierten Spektrums auf den Detektor gelangen lässt.

Fig.10

zeigt, daß Ein Linien-scanendes Laser Scanning Mikroskop kann realisiert werden, indem der Laserstrahl auf eine Linie aufgeweitet wird und diese mittels nur eines Scanners (eine Scanachse), hier beispielhaft in Y - Richtung über das Objekt geführt wird. Ersetzt man in Fig. 2 das punktförmige Pinhole durch ein Schlitzpinhole längs des linienförmigen Laserstrahls, realisiert durch 2-dimensionales Schaltspiegel-ArrayDMD1, dargestellt anhand der dunklen Spiegel in Streifenform und den Detektor durch eine (sensitivity-enhanced) CCD, so kann das System im Line-Scanning Mode betrieben werden. In der einen Dimension des DMD-Arrays wird die gescannte Linie abgebildet, in der anderen Koordinate das Spektrum dieser Objektlinie.

Patentansprüche:

1.

Laser- Scanning - Mikroskop mit mindestens einer selektiv schaltbaren Mikrospiegelanordnung (DMD) im Beleuchtungs und/ oder Detektionsstrahlengang, die zur Wellenlängenselektion dispersiv aufgespaltenen Beleuchtungs und/ oder Objektlichtes wie Reflexion, Fluoreszenz, dient.

2.

Kombination mindestens einer DMD - Anordnung mit mindestens einem Dispersionselement zur wellenlängenselektiven Einkopplung von Beleuchtungslicht in Richtung des Objektes und wellenlängenselektiven Auskopplung von Objektlicht in Richtung der Detektion in einem Mikroskop.

3. Anwendung der Kombination gemäß Anspruch2 in einem Laser - Scanning - Mikroskop

4. Anordnung nach einem der Ansprüche 1-3, mit mindestens einem Gitter und/ oder Prisma als dispersives Element.

5.

Anordnung einer DMD - Anordnung anstelle einer konfokalen Lochblende im Detektionsstrahlengang eines Laser - Scanning - Mikroskopes

6.

Optischer Anschluß einer Anordnung nach einem der Ansprüche 1-5 an den Detektionsstrahlengang eines Laser- Scanning - Mikroskopes mit dichroitischen Strahlteilern zur Aufspaltung des Detektionsstrahlenganges in Einzelkanäle

7.

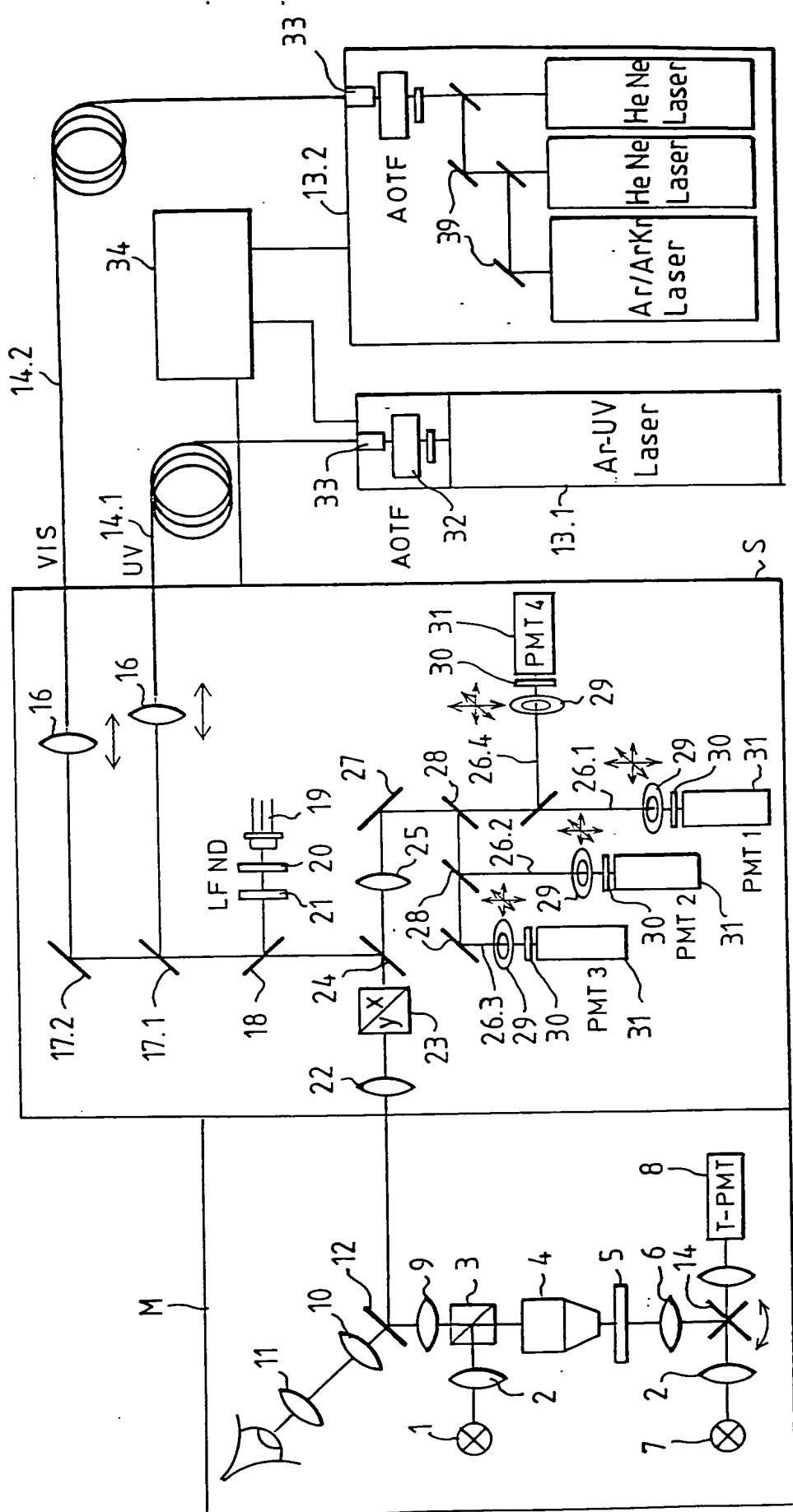
Anordnung nach Anspruch 6, wobei der optische Anschluß über eine Lichtleitfaser erfolgt.

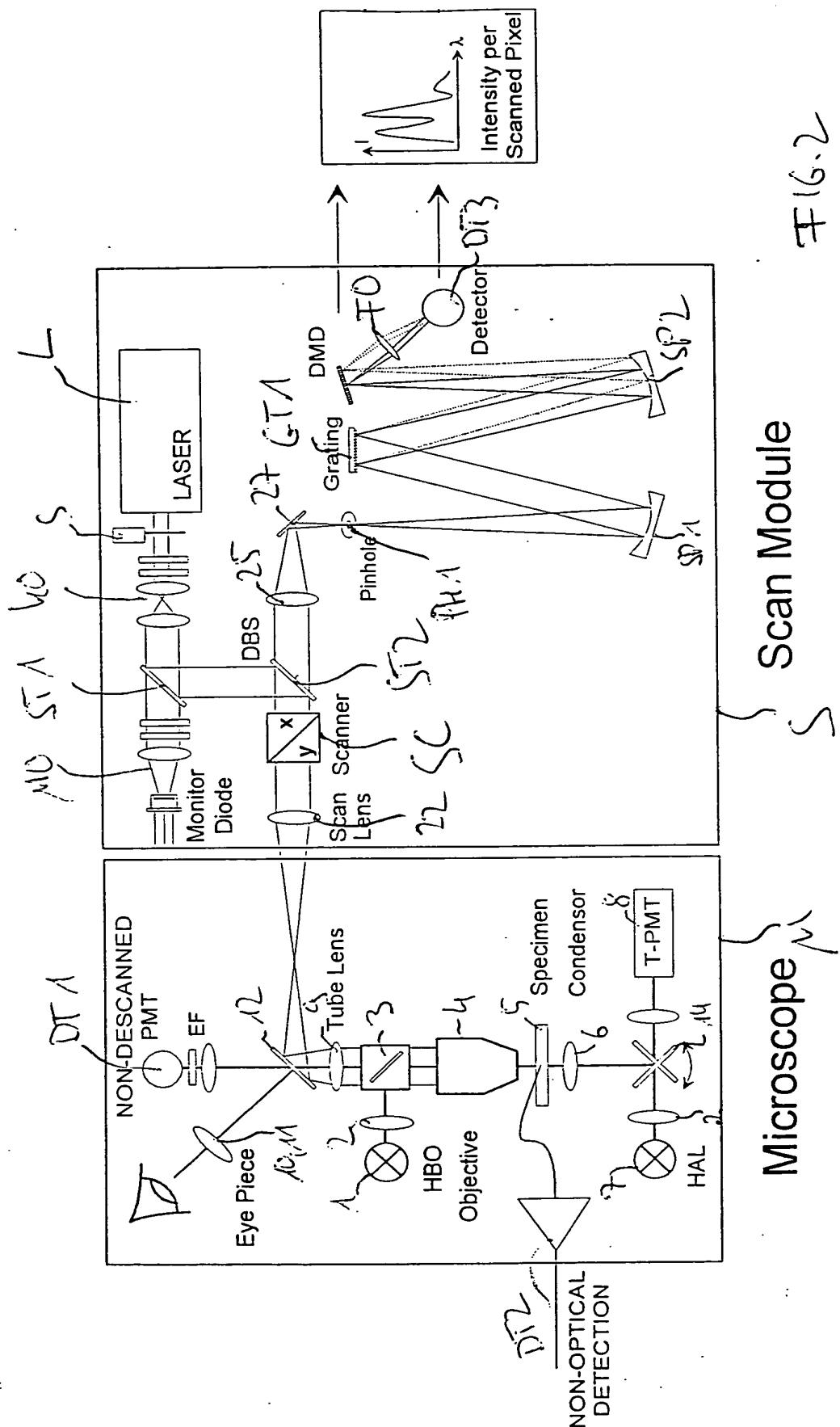
8.

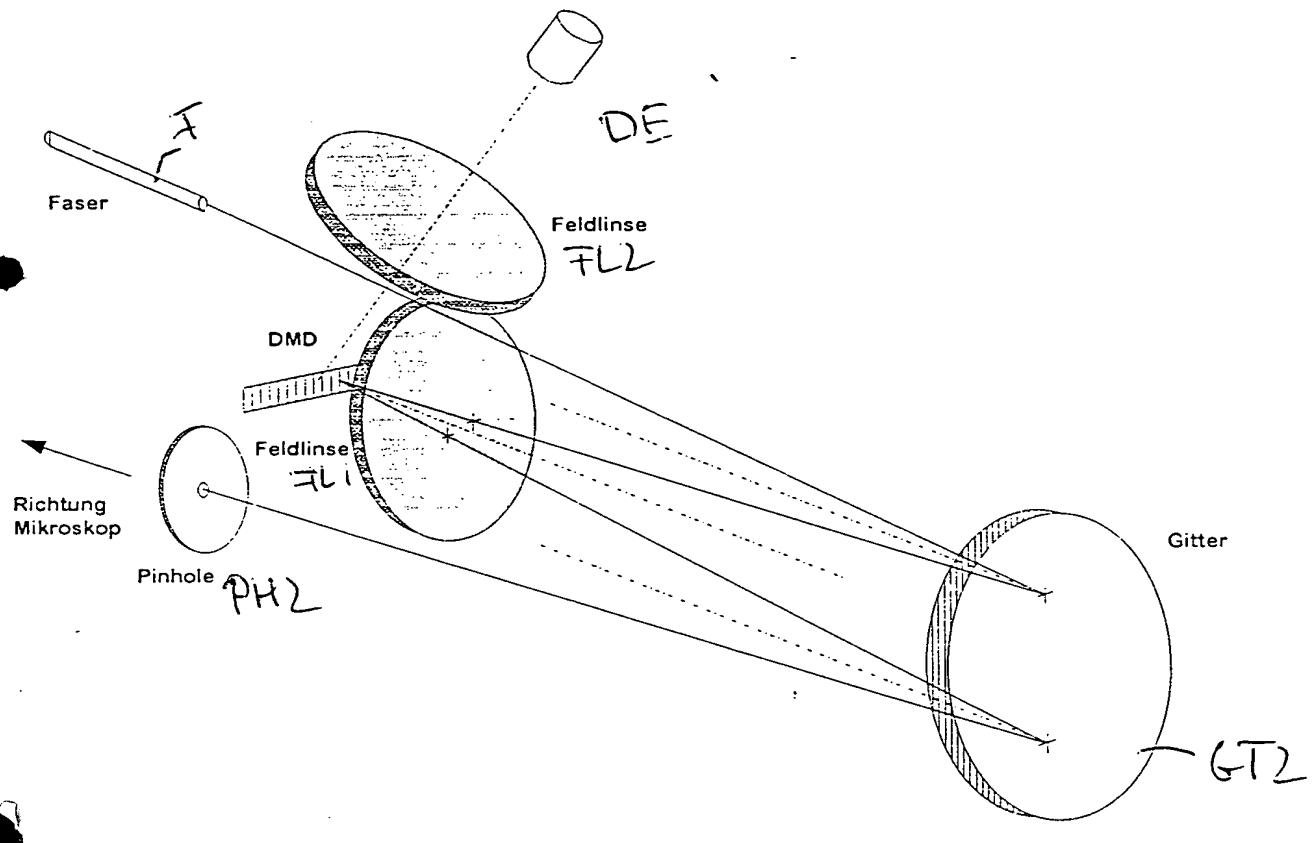
Laser-Scanning-Mikroskop mit schlitzförmiger Abtastung in mindestens einer Richtung, die durch Schaltung mindestens einer DMD - Anordnung erzeugt wird.

9. Kombination mindestens eines dispersiven Elements mit einer selektiv schaltbaren Transmissionsblende im Detektionsstrahlengang .

FIG. 1







Frei programmierbare Ein- und Auskoppeleinheit

Fig.3a

Fig. 36.

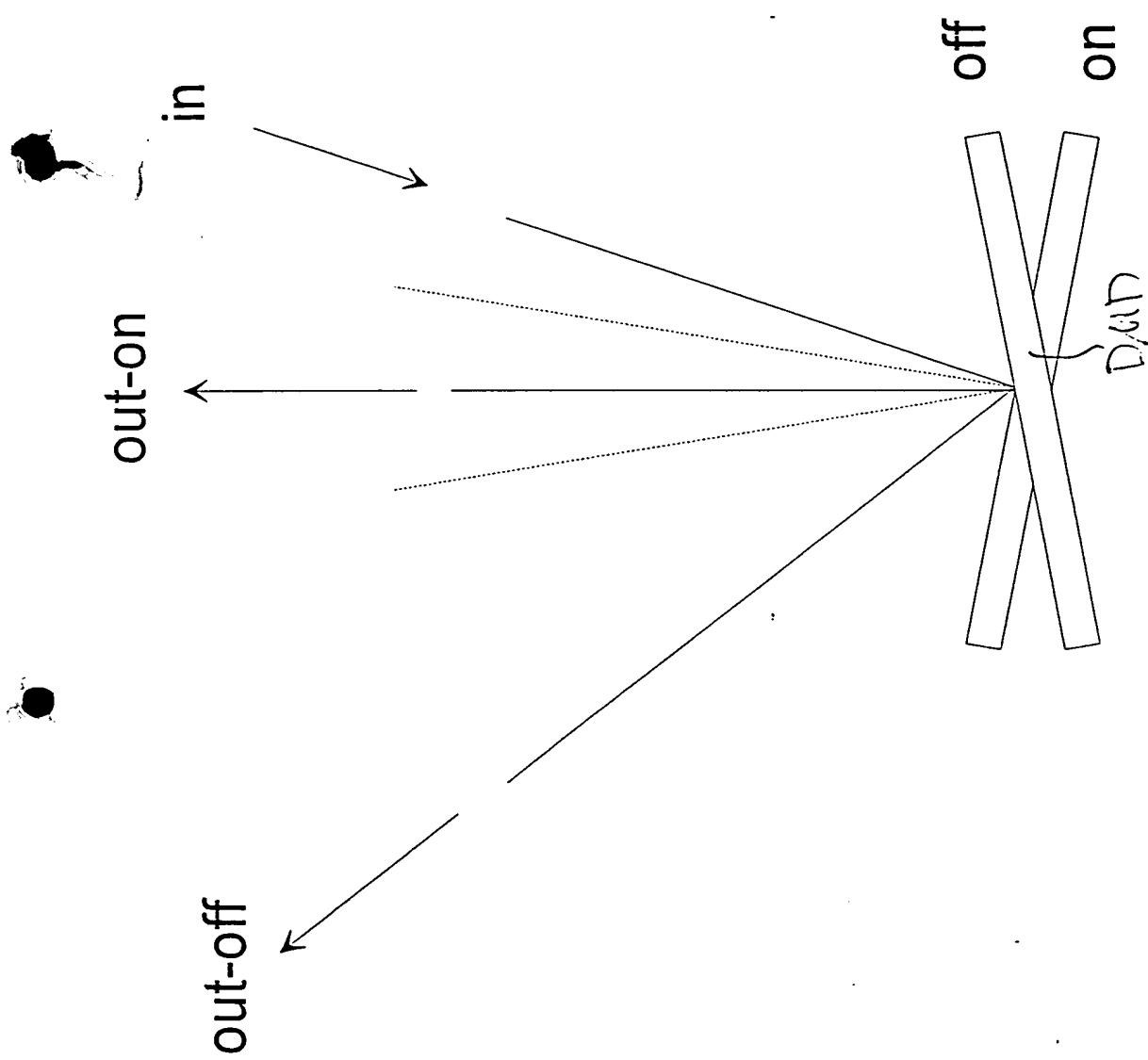
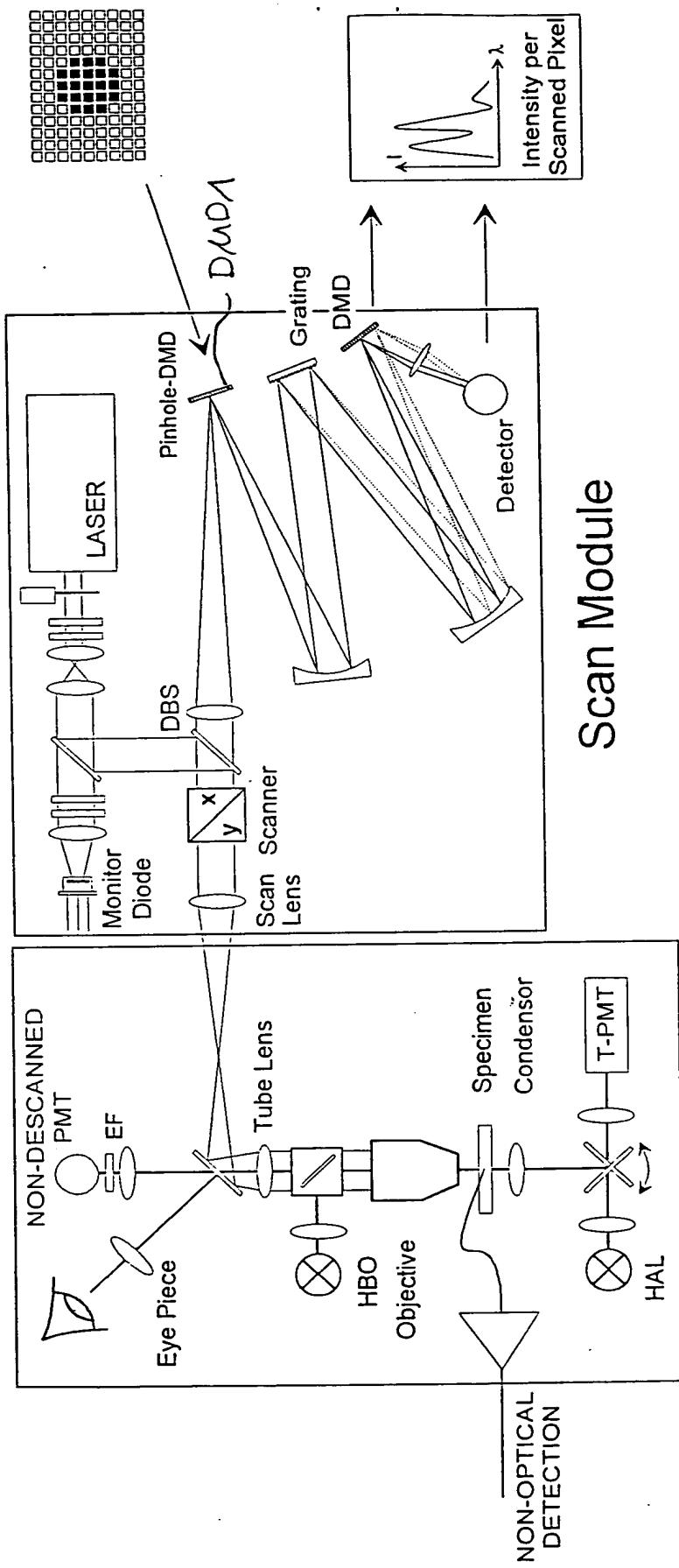
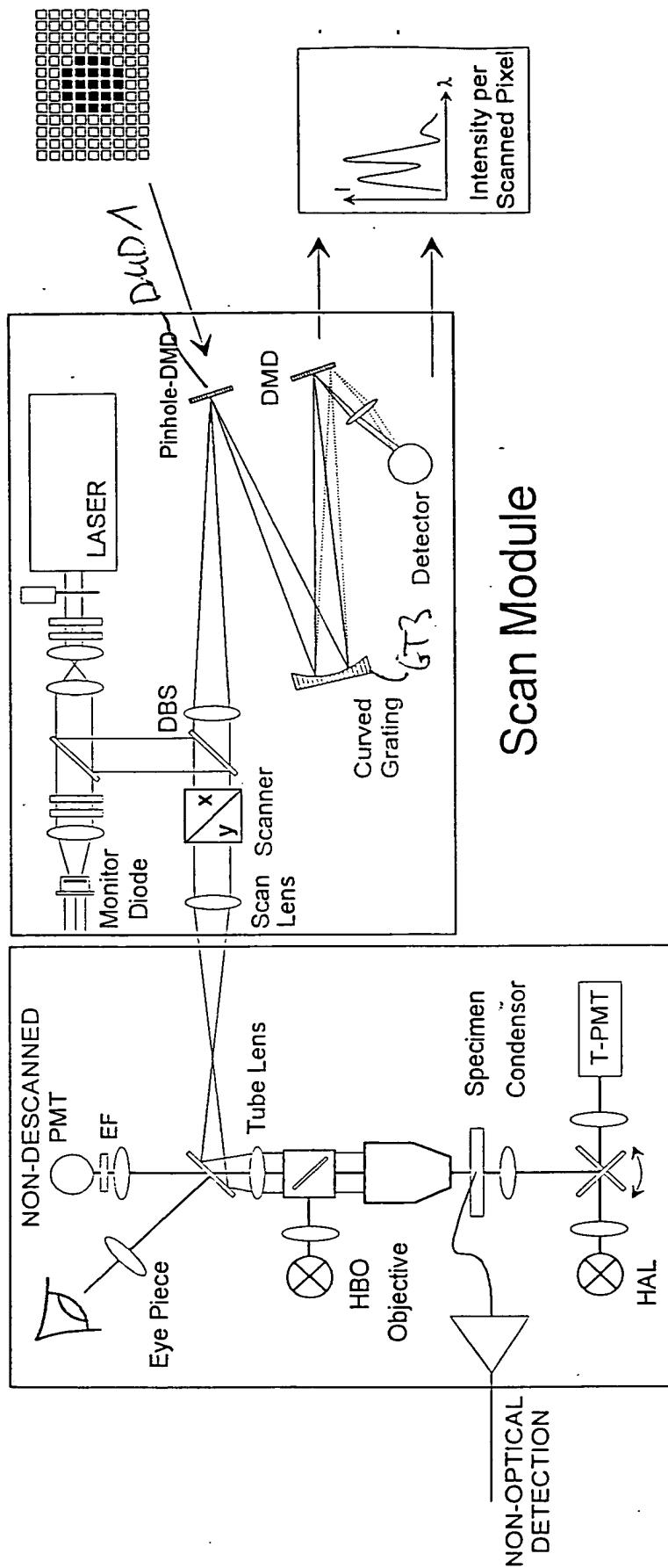


Fig. 4.



Microscope

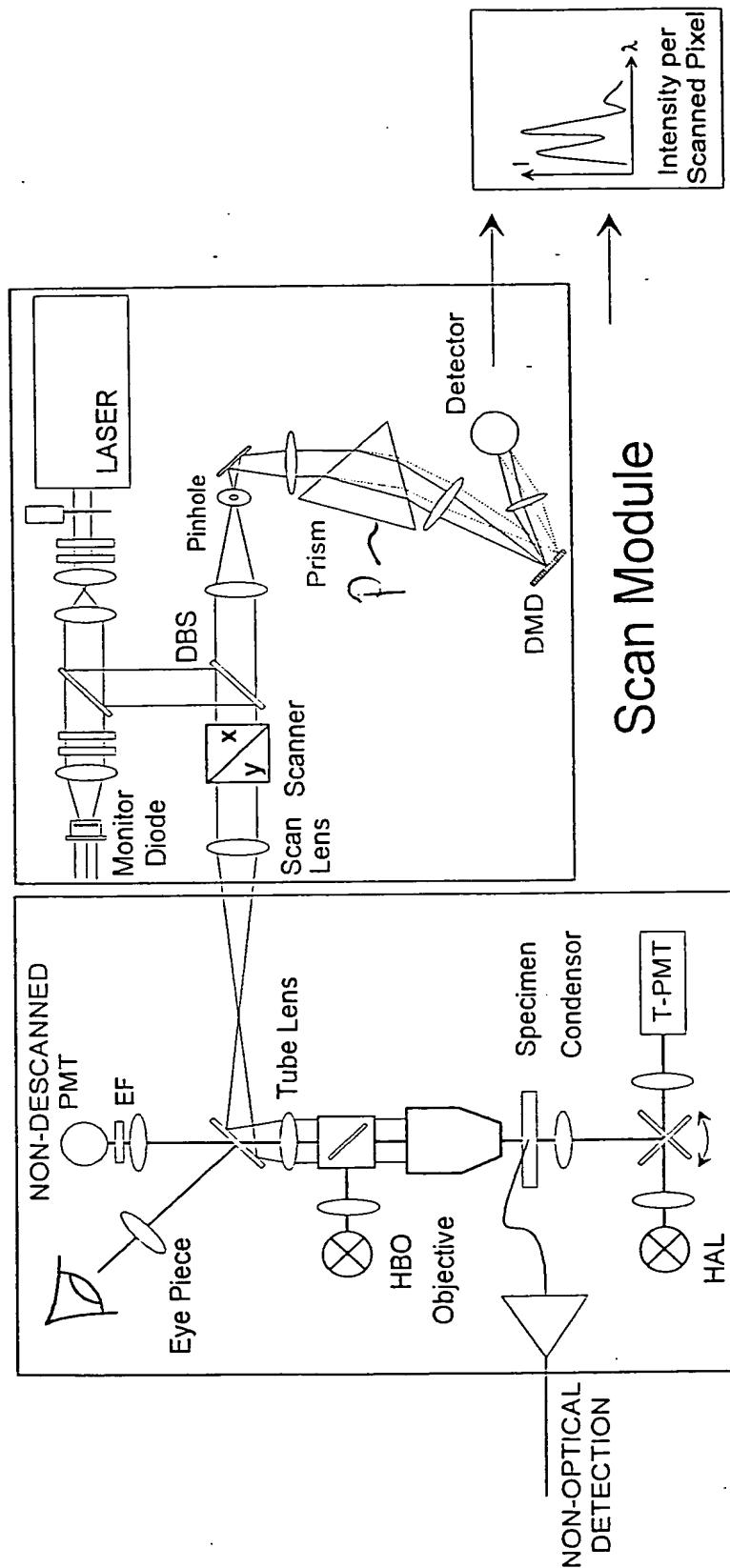
Fig. 5



Microscope

Scan Module

Fig. 6.



Microscope

Fig. 7.

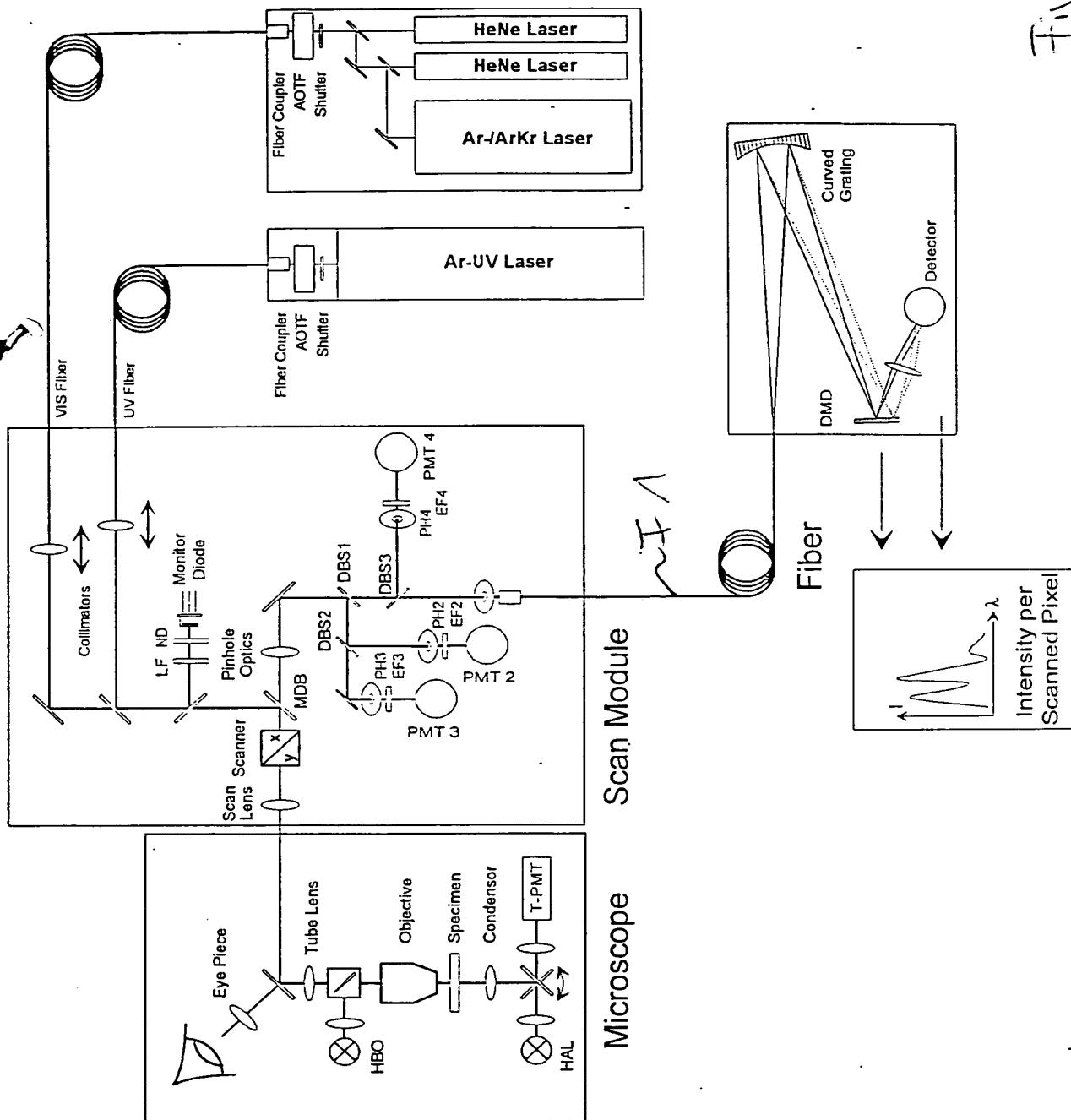
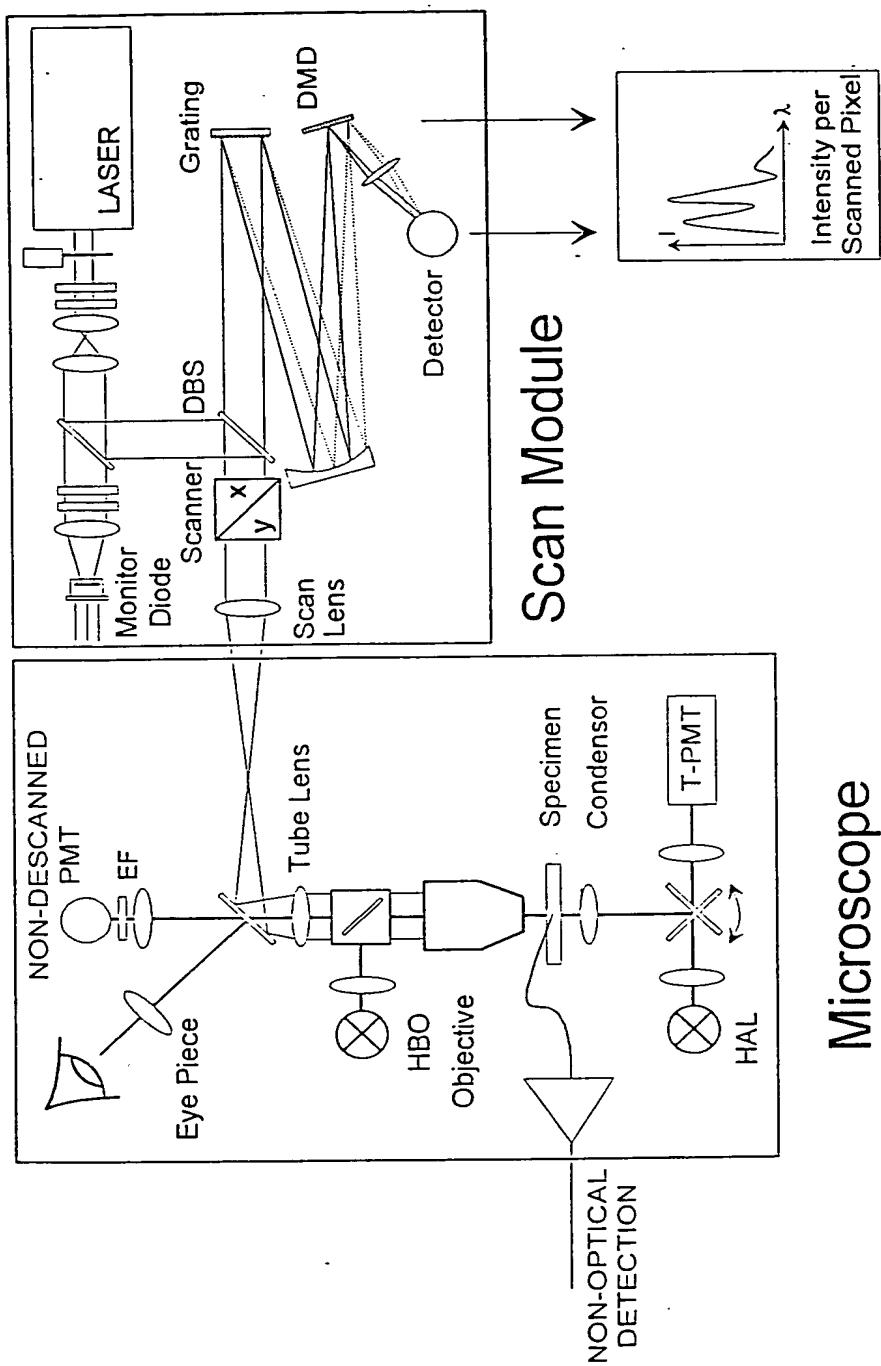
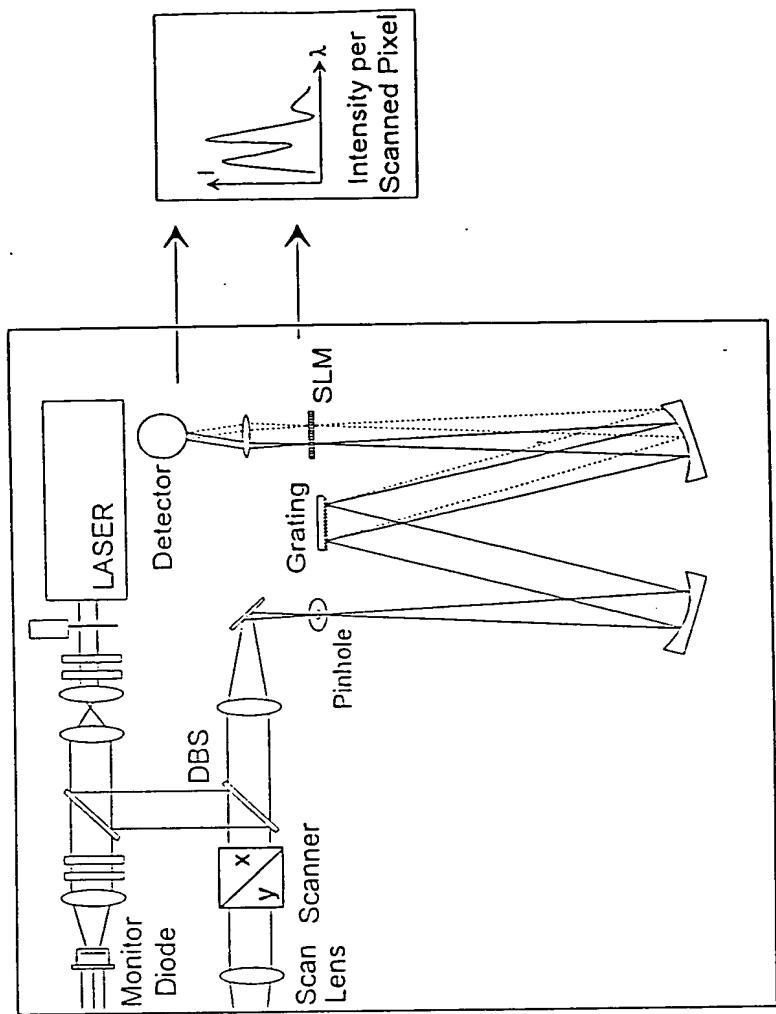


Fig. 8:

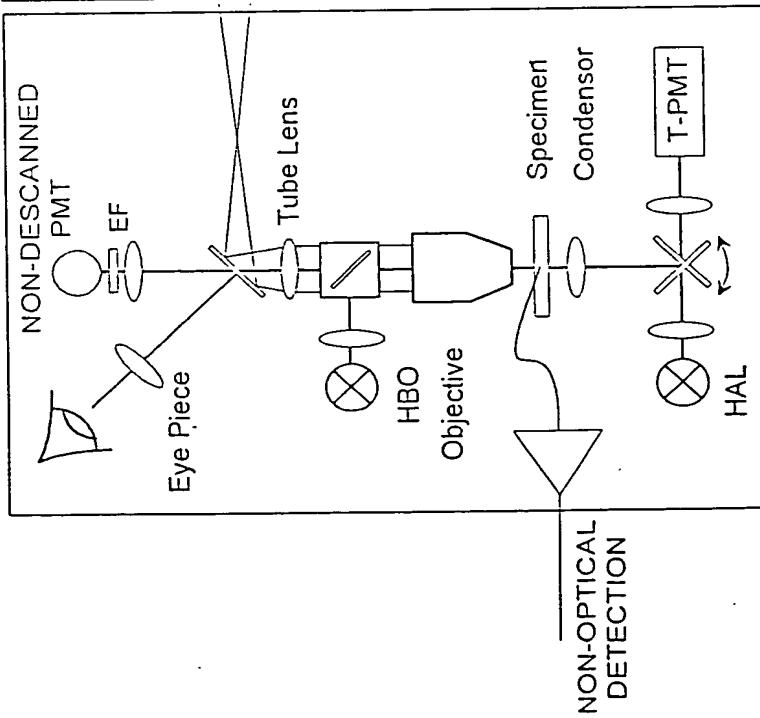


Scan Module

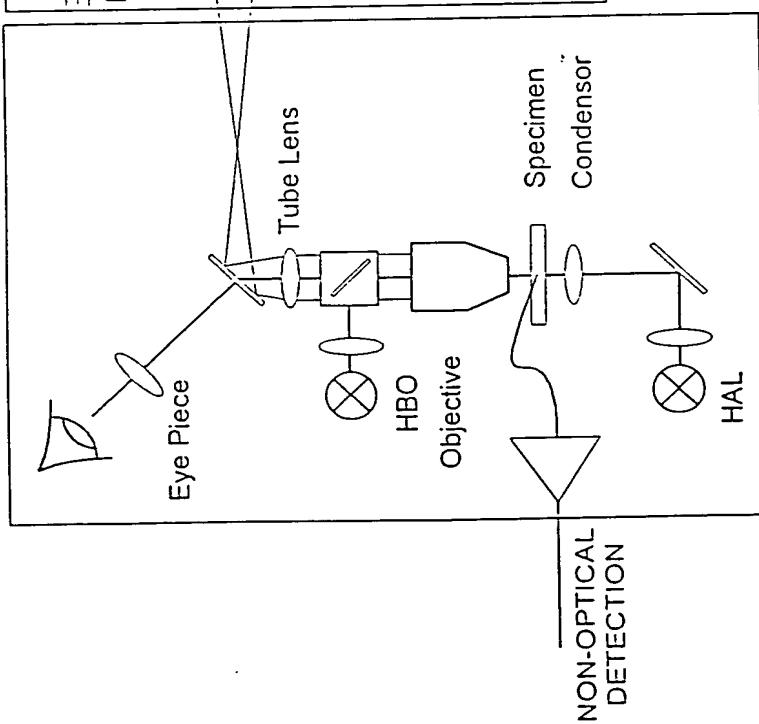


F. 2

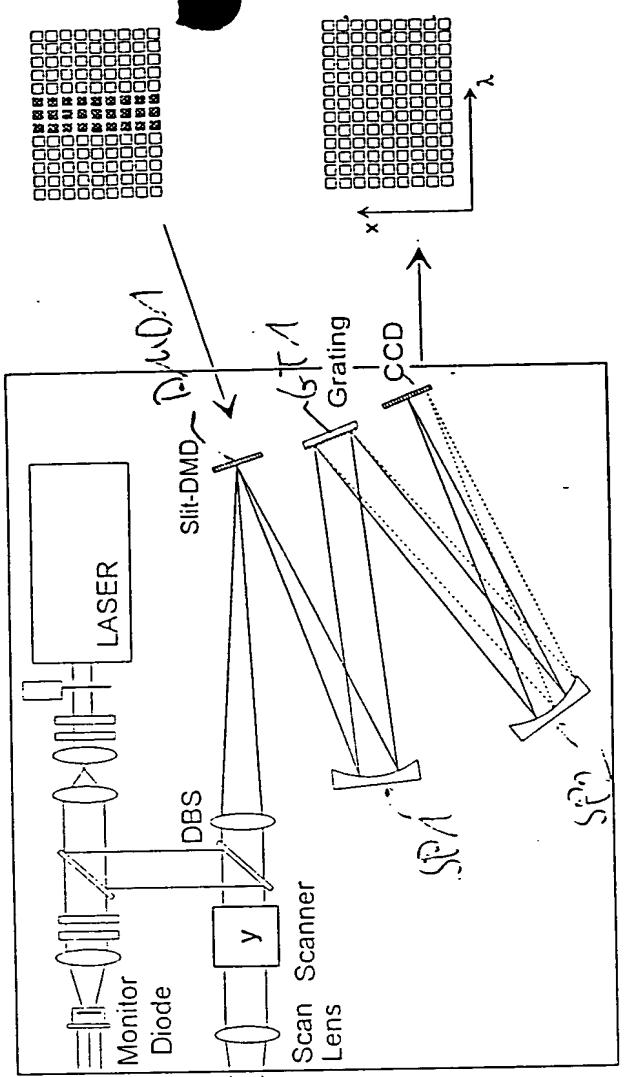
Microscope



Microscope



Scan Module



Figs. 10